



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

**U LISBOA**

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA

**CMV e Gravidez**  
**Abordagem Profilática/Terapêutica**  
**O que há de novo?**

**Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina**

**Clínica Universitária de Ginecologia e Obstetrícia**

**Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa**

**Autora:** Inês Domingos Duarte Portela

**Orientadora:** Dr.ª Mónica Centeno

**Ano Letivo:** 2015/2016



## **Agradecimentos**

À Dra. Mónica Centeno, pela disponibilidade, dedicação, simpatia e preciosa orientação durante a realização do trabalho.

Ao Prof. Doutor Luís Mendes Graça, por aceitar a minha candidatura à realização do Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina na área de Obstetrícia e por todo o apoio prestado ao longo deste processo.

À Clínica Universitária de Ginecologia e Obstetrícia, pela colaboração.

Aos meus amigos, que estando perto ou longe, estiveram sempre presentes.

À minha família, em particular aos meus pais, que há 24 anos me apoiam e motivam incondicionalmente, expresso o mais profundo agradecimento. Sem eles com certeza não teria chegado onde cheguei.

## **Índice**

Agradecimentos .....	3
Resumo.....	5
Abstract .....	6
Lista de abreviaturas .....	7
Introdução.....	8
Métodos .....	8
Epidemiologia.....	9
Transmissão.....	10
Biologia da infecção por CMV .....	10
Aspetos clínicos .....	11
Grávida .....	11
Feto e Recém-nascido .....	11
Rastreio da infecção.....	11
Prevenção da infecção materna .....	12
Diagnóstico.....	12
Grávida .....	12
Feto .....	13
Vigilância e Prognóstico .....	13
Tratamento/Profilaxia.....	14
Considerações gerais.....	14
Imunoglobulina Hiperimmune anti-CMV .....	14
Valaciclovir .....	16
Outros fármacos.....	17
No recém-nascido .....	18
Conclusões .....	19
Bibliografia .....	21

## **Resumo**

A infecção congénita por citomegalovírus (CMV) ocorre após a infecção primária, reinfeção ou reativação do vírus na grávida durante a gravidez e, na maioria dos casos, é assintomática ou cursa apenas com sintomas inespecíficos. Dos recém-nascidos congenitamente infetados cerca de 90% são assintomáticos à nascença e entre estes cerca de 10-15% vão desenvolver sintomas a longo prazo, nomeadamente neurosensoriais. Os restantes 10% são sintomáticos manifestando-se a doença habitualmente por surdez neurosensorial ou alterações visuais, entre outros.

Atualmente, em Portugal, o rastreio sistemático da infecção pelo CMV durante a gravidez não está preconizado, uma vez que não existe tratamento nem vacina devidamente testados. No entanto, este é aconselhado no período pré-concepcional e são prestados a todas as grávidas esclarecimentos sobre algumas medidas de prevenção simples.

Existem três fármacos licenciados para o tratamento da infecção por CMV (ganciclovir, cidofovir e foscarnet). Todavia, apresentam toxicidade e potencial teratogénico em modelos animais e portanto não são utilizados durante a gravidez. Atualmente os resultados mais entusiasmantes são apresentados após a administração de imunoglobulina hiperimmune anti-CMV e de valaciclovir durante a gravidez, tanto com objetivo profilático como terapêutico da infecção fetal.

São revistos e analisados os recentes desenvolvimentos das opções de tratamento da infecção bem como os seus aspetos clínicos e diagnósticos.

**Palavras-chave:** citomegalovírus, infecção materna, infecção congénita, imunoglobulina hiperimmune, valaciclovir, ganciclovir

## **Abstract**

Congenital cytomegalovirus infection occurs after a primary infection, reinfection or reactivation of the virus in the pregnant women during pregnancy and, in the majority of the cases, is asymptomatic or presents with nonspecific symptoms. Of congenitally infected newborns about 90% are asymptomatic at birth and about 10-15% will develop long-term symptoms, namely neurosensorial. The remaining 10% are symptomatic manifesting the disease frequently by neurosensorial hearing loss or visual impairment, among others.

Currently, in Portugal, the systematic screening of CMV infection during pregnancy is not recommended since there is no treatment or vaccine properly tested. However it is advised during preconception and explanation on some simple prevention measures are provided to all pregnant women.

There are three drugs licensed for the treatment of CMV infection (ganciclovir, foscarnet and cidofovir). Nevertheless they have toxicity and teratogenic potential in animal models and are therefore not used during pregnancy. The most encouraging results are now presented after administration of CMV hyperimmunoglobulin and valacyclovir during pregnancy, with both prophylactic and therapeutic purposes.

Recent developments in the treatment of this infection as well as its diagnostic and clinical aspects are reviewed and analyzed.

**Keywords:** cytomegalovirus, maternal infection, congenital infection, hyperimmunoglobulin, valacyclovir, ganciclovir

## **Lista de abreviaturas**

ACOG – *American College of Obstetricians and Gynecologists*

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

CHIP *Study Group* - *Congenital HCMV Infection Prevention Study Group*

CMV – Citomegalovírus

CDC – *Centers for Disease Control*

EV – Endovenoso

FDA – *Food and Drug Administration*

GCV – Ganciclovir

GGT – Gamaglutamil Transpeptidase

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Ig – Imunoglobulina

IgH-CMV – Imunoglobulina Hiperimune anti-CMV

IMG – Interrupção Médica da Gravidez

LA – Líquido Amniótico

PCR – Polymerase Chain Reaction

RCF – Restrição do Crescimento Fetal

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SNC – Sistema Nervoso Central

Val-GCV - Valganciclovir

## **Introdução**

A infecção por CMV é a causa mais comum de infecção congênita em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento como nos ditos desenvolvidos. Os recém-nascidos sintomáticos têm uma maior probabilidade de desenvolver sequelas permanentes entre as quais se incluem surdez neurossensorial e atraso do neurodesenvolvimento. A morbilidade e mortalidade associadas à elevada prevalência da infecção tornam impreterível a investigação do tratamento e prevenção da infecção tanto materna como fetal. Nesta revisão são abordados os possíveis meios profiláticos e terapêuticos bem como os aspetos clínicos e diagnósticos da infecção.

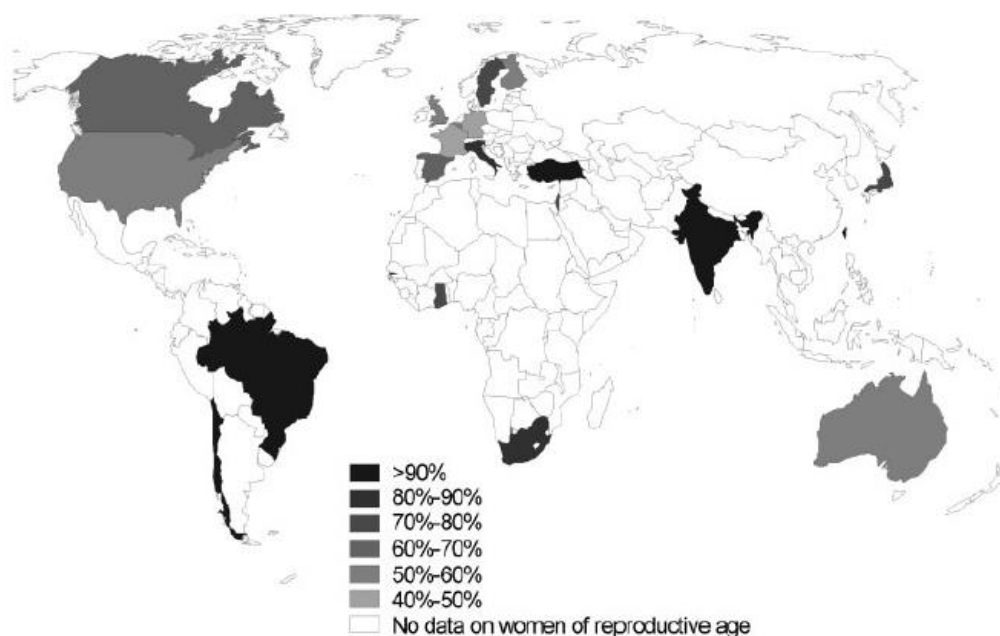
## **Métodos**

A informação para esta revisão foi obtida através de pesquisa no arquivo *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) para os anos 2000-2015 com as palavras-chave *cytomegalovirus, congenital infection, pregnancy, treatment, prophylaxis, antiviral therapy, ganciclovir, hyperimmunoglobulin, valacyclovir*. Foram incluídos apenas os artigos em língua portuguesa, inglesa e francesa.



## Epidemiologia

A infecção por CMV é comum a nível global mas tem elevada variabilidade a nível geográfico. A seropositividade entre mulheres em idade reprodutiva encontra-se entre os 45% e >90%<sup>1,2</sup> (*figura 1*), com tendência para ser superior em países em desenvolvimento em relação a países desenvolvidos.



*Figura 1 - Seroprevalência entre mulheres em idade reprodutiva. (Fonte: Cannon M, Schmid D, & Hyde T. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. Reviews in Medical Virology 2010; 20: 202-213) Com permissão do Dr. Michael J. Cannon*

Aquando do Segundo Inquérito Serológico Nacional<sup>3</sup>, realizado em Portugal Continental em 2001-2002, Lopo *et al*<sup>4</sup> estimaram a seroprevalência de anticorpos anti-CMV em indivíduos portugueses em 77%. Entre as mulheres em idade reprodutiva foi demonstrada uma percentagem de seropositividade de 75,5% e 81,5% para as faixas etárias entre os 20-29 anos e 30-44 anos, respetivamente.

Após uma revisão Hyde *et al*<sup>5</sup> relataram uma taxa de seroconversão anual de 1-2% entre mulheres grávidas.

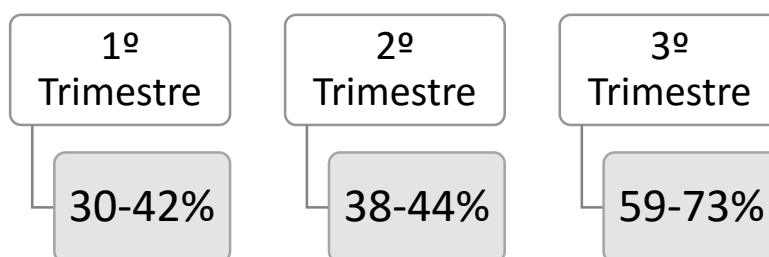
Cannon *et al*<sup>2</sup> concluíram que a seroprevalência em grupos “não-caucasianos” é cerca de 20-30% superior à de caucasianos. Também entre as pessoas de menor estatuto socioeconómico a seroprevalência é cerca de 10-30% superior.

Paixão *et al*<sup>6</sup> estimaram em 2009 uma prevalência nacional de 1,05% de infeção congénita por CMV nos recém-nascidos. Tendo em conta o número de nascimentos em Portugal em 2014<sup>7</sup> – 82.787 – esta percentagem traduz-se em cerca de 870 crianças infetadas. A nível mundial a taxa de infeção congénita varia entre 0,6-5%<sup>1</sup>.

## Transmissão

A transmissão do vírus ocorre após o contacto com fluídos corporais de uma pessoa infectada através da placenta, amamentação, atividade sexual, saliva, transfusões de sangue ou transplantação de órgãos<sup>8-13</sup>. Tendo isto em conta, por exemplo, um parceiro seropositivo é um fator de risco acrescido para seroconversão durante a gravidez uma vez que o CMV se encontra no sémen.

Segundo Mareri<sup>14</sup> a taxa de transmissão **fetal** no caso de infeção primária da grávida é de 30-70% e de 0,5-2% caso exista imunidade pré-concepcional. As taxas de transmissão variam também de acordo com o semestre durante o qual ocorre a infeção, sendo de 30-42% no primeiro trimestre, 38-44% no segundo trimestre e 59-73% no terceiro trimestre (*figura 2*). Se ocorrer no período pré-concepcional (3–12 semanas antes da concepção) o risco é de 6-9% e no peri-concepcional (até 3 semanas antes da concepção) é de 19-31%<sup>15</sup>.



*Figura 2 - Taxa de transmissão da infecção na gravidez. (Fonte: Adaptado de Mareri A, Lasorella S, Iapadre G, et al. Antiviral Therapy For Congenital Cytomegalovirus Infection: Pharmacokinetics, Efficacy And Side Effects. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2015)*

## Biologia da infeção por CMV

O CMV é um vírus da família *Herpesviridae* endémico e não sazonal. Após a infeção o vírus permanece latente no organismo podendo assim ser reativado<sup>1</sup> e, no caso das grávidas, infectar o feto. Pode também ocorrer reinfeção por estirpes diferentes<sup>1,13</sup>.

Na infeção primária há um período de incubação de cerca de um mês<sup>13</sup> seguido de uma fase de replicação viral ativa – virémica –, sendo o vírus libertado em diversas secreções. De seguida desenvolve-se uma resposta imune após a qual se estabelece a latência do vírus caracterizada por uma baixa taxa de replicação viral<sup>1</sup>.

Os anticorpos IgM específicos têm um pico 1 a 3 meses após a infeção primária, sendo detetados até mais de um ano depois. Os anticorpos IgG são produzidos nos primeiros meses, sendo inicialmente de avidez fraca e, após maturação, de avidez forte<sup>16</sup>.

## **Aspetos clínicos**

### **Grávida**

O CMV infecta a maioria dos indivíduos sem produzir sintomas<sup>17</sup>.

Alguns estudos demonstraram que 5% das mulheres com infecção primária apresentaram sintomas não específicos consistentes com uma síndrome mononucleose-like, incluindo febre, faringite, adenopatias, fadiga, cefaleias, mialgias e *rash*<sup>18,19</sup>. Nigro *et al*<sup>20</sup> descreveram uma prevalência superior destes sintomas em mulheres com infecção primária em relação a mulheres com infecção secundária.

Além dos sinais e sintomas também podem surgir anomalias laboratoriais não específicas como linfocitose e elevação das enzimas hepáticas<sup>16,20</sup>. Revello *et al*<sup>21</sup> concluíram que seria possível datar a infecção primária em cerca de 95% das mulheres combinando a informação serológica e anamnésica, sendo este dado importante para avaliar o risco de infecção do feto.

### **Feto e Recém-nascido**

As infecções que ocorrem mais precocemente na gravidez têm maior risco de sequelas graves para o feto<sup>15</sup>.

Dos recém-nascidos congenitamente infetados cerca de 10%<sup>22</sup> são sintomáticos à nascença e, dos assintomáticos, cerca de 10-15% vão desenvolver sintomas até aos 5 anos de idade<sup>9</sup>.

Nos recém-nascidos sintomáticos as manifestações clínicas clássicas incluem hepatite, icterícia e hiperbilirubinémia direta, hepatoesplenomegália, petéquias, púrpura com trombocitopenia, baixo peso, microcefalia, hipotonia, convulsões, surdez neurosensorial uni ou bilateral, coriorretinite, atrofia ótica ou cegueira central<sup>9,23</sup>. Alguns sinais menos comuns são a anemia hemolítica, a miocardite, a colite ou a vasculite dos vasos cerebrais<sup>24</sup>.

No feto também se podem observar algumas anomalias através de ecografia, nomeadamente ventriculomegália cerebral, calcificações cerebrais, microcefalia, rins hiperecogénicos, intestino hiperecogénico, hepatomegalia, ascite, cardiomegalia, hidrópsia fetal e restrição do crescimento fetal (RCF)<sup>25</sup>. No entanto as alterações do neurodesenvolvimento não são detetadas por ecografia, pelo que a ausência de malformações ecográficas não exclui a infecção fetal.

## **Rastreio da infeção**

O ACOG não recomenda a utilização do rastreio serológico de rotina nas mulheres grávidas tendo em conta a dificuldade em identificar uma infecção primária e a ausência de um tratamento aprovado para a prevenção da transmissão materno-fetal (Recomendação de nível B – Conclusões baseadas em evidência científica limitada ou inconsistente)<sup>19</sup>.

Yinon *et al*<sup>26</sup> em 2010 defenderam que serologias repetidas durante a gravidez só deveriam ser realizadas se houvesse suspeita clínica de infeção por sintomatologia materna ou alterações ecográficas sugestivas.

Cahill *et al*<sup>27</sup> realizaram um estudo que avaliou a relação custo-eficácia do rastreio universal e chegaram à conclusão que só seria benéfico caso a redução da doença neonatal utilizando a imunoglobulina hiperimune anti-CMV (IgH anti-CMV) (*vide* Tratamento/Profilaxia) fosse de pelo menos 47%.

Em 2013, num artigo para a *Clinical Virology*, Evans<sup>28</sup> abordou a questão do rastreio universal da infeção nas grávidas defendendo que este iria identificar a grande maioria das situações assintomáticas. Além disto, segundo o autor, o conhecimento do estado serológico pela grávida influencia os seus comportamentos no que concerne à higiene e que portanto poderia diminuir a seroconversão.

Em Portugal não se faz atualmente o rastreio sistemático do CMV durante a gravidez. Está aconselhada a sua pesquisa nas consultas pré-concepcionais no sentido de, numa eventual suspeita clínica ou ecográfica de infeção, se poderem comparar valores e facilitar a conduta diagnóstica<sup>29</sup>.

## **Prevenção da infeção materna**

Apesar do rastreio não estar preconizado aconselham-se algumas medidas preventivas a todas as mulheres<sup>29</sup>. O CDC<sup>30</sup>, nos Estados Unidos, recomenda algumas medidas para reduzir o risco de aquisição da doença, com base em vários estudos e artigos de revisão<sup>11,13,31,32</sup>, tendo em conta a simplicidade, efetividade e ausência de efeitos adversos apresentados. Estas medidas incluem todas as que evitem o contacto com secreções possivelmente infetadas como não partilhar comida com crianças ou lavar as mãos depois de mudar fraldas.

## **Diagnóstico**

### **Grávida**

A suspeita clínica da infeção pode ser confirmada por testes laboratoriais através da demonstração da virémia, da identificação de IgM específica ou de um aumento de pelo menos 4 vezes no título de anticorpos IgG<sup>26</sup>.

Quando se deteta a presença de anticorpos IgM e ausência de anticorpos IgG específicos (IgM+/IgG-) poderemos estar perante uma infeção primária. Esta situação todavia é rara pois a elevação de anticorpos IgG é rápida e a IgM, quando detetada, poderá tratar-se de uma IgM inespecífica. Os anticorpos IgM são produzidos quer na infeção primária quer secundária<sup>18</sup>. Anticorpos IgM em níveis elevados e anticorpos IgG de avidéz fraca são indicadores de uma infeção nos últimos três meses<sup>16</sup> (*figura 3*).

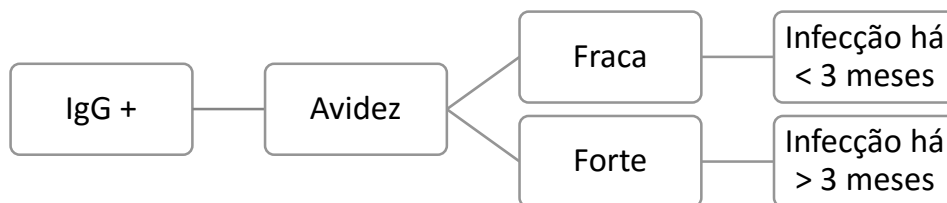


Figura 3- Aidez das IgG na determinação do período de infecção. (Fonte: Adaptado de Revello M, & Gerna G. *Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant. Clinical Microbiology Reviews* 2002; 15: 680-715)

O *gold standard* do diagnóstico serológico na infecção materna primária é a detecção de anticorpos IgM anti-CMV específicos e anticorpos IgG anti-CMV de aidez fraca<sup>33</sup>.

As reinfeções ou reativações são caracterizadas por um aumento de pelo menos 4 vezes no título de IgG<sup>29</sup>.

O isolamento do vírus a partir de urina ou saliva não é, por si só, prova de infecção aguda, uma vez que a sua excreção pode continuar por anos após a infecção<sup>29</sup>.

## Feto

O compartimento fetal pode ser estudado por métodos não invasivos (ecografia e Ressonância Magnética Nuclear (RMN)) ou invasivos (amniocentese)<sup>33</sup>.

A ecografia fetal deve ser o primeiro instrumento a ser utilizado na sequência de uma suspeita ou confirmação de infecção materna pois pode permitir a identificação de algumas características da infecção fetal, apesar destas não serem preditivas da severidade da mesma. A RMN fetal também pode ser utilizada particularmente para a detecção de anomalias do SNC quando a ecografia detetou alterações<sup>33</sup>.

A amniocentese é usada para determinar a infecção congénita por PCR do líquido amniótico (LA) – atual *gold standard* – uma vez que tem uma elevada sensibilidade (92-98%) e especificidade (90-98%) para o CMV<sup>16,18</sup>. Deve ser realizada depois das 21 semanas (após as quais o feto tem diurese suficiente) e das 6-9 semanas após a infecção materna (uma vez que se trata de um vírus de replicação lenta)<sup>18,26,33</sup>, para diminuir o risco de falsos negativos. A cultura do LA apresenta uma sensibilidade de 77%<sup>34</sup>.

A carga viral de CMV no LA não parece estar correlacionada com os desfechos fetais pensando-se que deverá estar mais relacionada com a idade gestacional<sup>18,34</sup>.

## Vigilância e Prognóstico

Uma vez diagnosticada a infecção fetal a evolução deve ser monitorizada com a realização de ecografias seriadas com intervalos de 2 a 4 semanas até ao parto. O objetivo será identificar sinais da infecção e assim tentar inferir sobre o desfecho. A RMN fetal poderá melhorar

a avaliação prognóstica particularmente se existirem alterações cerebrais, mas este papel deve ser melhor determinado<sup>26</sup>.

Um dos maiores desafios do diagnóstico pré-natal da infecção por CMV é a incapacidade de prever quais os recém-nascidos que serão sintomáticos ou não. Nem o isolamento do CMV no LA nem as alterações ecográficas identificadas o permitem fazer. Estas poderão dar alguma indicação tendo em conta a sua gravidade mas a sua ausência não implica ausência de doença.

Benoist *et al*<sup>35</sup> avaliaram o valor prognóstico da virémia fetal, das transaminases e GGT, da presença de IgM específicos e do número de plaquetas através de cordocentese. Concluíram que apenas a associação de trombocitopenia e uma anomalia ecográfica estaria relacionada com um pior prognóstico. A carga viral da grávida não parece influenciar a taxa de transmissão do vírus<sup>36</sup>.

Os vírus podem provocar infecção e morte fetal quer por transmissão transplacentária quer por via ascendente. O CMV é o vírus mais implicado como potencial causa de abortos espontâneos recorrentes pois apresenta um grande tropismo para a mucosa cervical<sup>37</sup>.

Atualmente estima-se que a mortalidade dos recém-nascidos congenitamente infetados no período neonatal seja inferior a 5%<sup>23</sup> e cerca de 8% morre até aos 3 meses de vida<sup>24</sup>.

## **Tratamento/Profilaxia**

### **Considerações gerais**

Para o tratamento da infecção por CMV existem alguns fármacos licenciados<sup>38</sup> como o ganciclovir, o cidofovir e o foscarnet. Estes, em modelos animais, apresentam toxicidade e têm potencial teratogénico pelo que não são utilizados durante a gravidez. Os estudos analisados<sup>39-46</sup> apresentam os resultados mais promissores para o tratamento e profilaxia da infecção fetal por CMV nomeadamente com imunoglobulina hiperimune anti-CMV (IgH anti-CMV), valaciclovir e ganciclovir (GCV).

### ***Imunoglobulina Hiperimune anti-CMV***

*In vitro* foi demonstrado que o efeito neutralizante das IgGs é obtido pela ligação a glicoproteínas do envelope viral necessárias para a entrada em células alvo<sup>15</sup>. As formulações de imunoglobulinas comercialmente disponíveis são produzidas a partir de doadores com títulos altos de anticorpos anti-CMV com elevada capacidade neutralizante. Pensa-se ainda que a IgH anti-CMV terá outros efeitos através da diminuição da resposta inflamatória causada pela replicação do vírus nos tecidos<sup>15</sup>. Maidji *et al*<sup>47</sup>, demonstraram também num estudo que a nível placentário a IgH anti-CMV diminui a replicação viral e que, aquando do parto, estão presentes neste compartimento anticorpos IgG de avidez mais forte.

A informação atualmente disponível relativamente à utilização de IgH anti-CMV na gravidez é promissora mas baseia-se em estudos pequenos e com diferentes características como a via de administração, aleatorização das doentes ou o *timing* do diagnóstico da infecção.

A IgH anti-CMV foi estudada como profilaxia e terapêutica em humanos.

## 1. Como profilaxia

Alguns estudos<sup>39-41</sup> avaliaram o efeito profilático da administração de IgH anti-CMV na transmissão da infecção primária materna por CMV ao feto. A dose administrada à grávida variou entre 100-200 U/kg EV, tendo sido ainda administrada num dos estudos uma dose de 500-800U<sup>40</sup> pela veia umbilical, segundo diferentes modos.

Em 2005 Nigro *et al*<sup>39</sup>, demonstraram uma redução das taxas de infecção de 40% no grupo de controlo para 16% no grupo tratado com IgH anti-CMV. No entanto este estudo não foi aprovado para aleatorização pelos grupos de ética.

Em 2012, Buxmann *et al*<sup>40</sup>, num estudo observacional com 38 grávidas e 39 fetos (*Multinomial Group*), relataram, após a administração da IgH anti-CMV, uma tendência para a diminuição da taxa de transmissão materno-fetal da infecção para 20.8% após infecção periconcepcional ou no primeiro trimestre e 26.6% após infecção no segundo trimestre, em relação às taxas (usadas como comparação) reportadas por Bodéus, 34.5% e 44.1%, e por Enders, 30.1% e 38.2%, respetivamente.

Em 2014 Revello *et al*<sup>41</sup>, num estudo semelhante ao de Nigro<sup>39</sup>, não demonstraram uma redução estatisticamente significativa na taxa de transmissão da infecção. No entanto o grupo concluiu que teria sido necessário incluir um maior número de grávidas no estudo.

## 2. Como tratamento

Em dois dos estudos já mencionados foi também avaliada a utilização de IgH anti-CMV com função terapêutica após deteção de CMV no líquido amniótico.

Nigro *et al*<sup>39</sup>, administraram às grávidas 200U/kg de peso materno EV e, naquelas em que se verificou manutenção das alterações nos exames de imagem, doses EV intra-umbilicais ou intra-amnióticas de 400U/kg de peso fetal. Verificou-se que a taxa de doença sintomática no grupo tratado era de 3% contra 50% no grupo de controlo.

Buxmann *et al*<sup>40</sup>, no mesmo estudo observacional, avaliaram o grupo (*Treatment Group*) no qual o CMV tinha sido detetado por PCR do LA antes da administração do fármaco. Verificaram que dos quatro fetos tratados *in útero*, três eram assintomáticos ao fim do primeiro ano de vida enquanto o quarto (que já apresentava alterações ecográficas, nomeadamente microcefalia e RCF, antes da administração de IgH anti-CMV) era sintomático à nascença.

## 3. Segurança

As imunoglobulinas são extremamente seguras, tendo sido apenas notificados efeitos secundários menores e com nenhum caso de transmissão viral a ser relatado nos anos recentes após a infusão<sup>48</sup>. São o derivado de sangue mais purificado sofrendo atualmente diversos processos de manufatura que praticamente excluem a contaminação com vírus ou príões<sup>15</sup>.

Desde há muito são usadas durante a gravidez nomeadamente para tratar incompatibilidades de grupo sanguíneo.

Em 2014, no CHIP Study Group que incluiu 61 grávidas a receber IgH anti-CMV e 62 grávidas sob placebo, Revello *et al*<sup>41</sup> relataram 6 casos de partos pré-termo e 2 de RCF nos recém-nascidos não infetados do grupo de tratamento. No entanto, os autores referem não se poder concluir sobre a relação direta com a administração de IgH anti-CMV.

Também em 2014, num estudo retrospectivo com 358 grávidas, Nigro *et al*<sup>49</sup> avaliaram especificamente se a administração de IgH anti-CMV durante a gravidez se associava a baixo peso à nascença. A 164 grávidas foram administradas 1 ou mais doses de IgH anti-CMV. Destas, a cerca de metade foram administradas 1 a 3 doses para tratamento da infeção fetal e a outra metade uma dose mensal para prevenção da transmissão fetal. O que se apurou foi que quando analisada só para a variável “*administração de IgH anti-CMV*” não havia uma associação com baixo peso à nascença. Contudo, no grupo da administração profilática, nos recém-nascidos assintomáticos aos quais a IgH anti-CMV foi administrada mais precocemente e em maior número de doses verificou-se um peso superior à nascença bem como um aumento da idade gestacional no parto.

## *Valaciclovir*

Jacquemard *et al*<sup>42</sup> demonstraram a eficácia de valaciclovir num estudo que incluiu 21 mulheres às quais foram administrados 2g do fármaco 4 vezes por dia até ao parto. Todos os fetos tinham infeção documentada com alterações ecográficas. Observaram que tanto o compartimento materno como fetal teriam concentrações terapêuticas do fármaco (com uma boa transferência placentária) com diminuição da carga viral fetal após 1-12 semanas de tratamento. Verificaram também que não ocorre acumulação de fármaco uma vez que, após cessar a administração, as suas concentrações diminuíam rapidamente. Entre os 21 fetos tratados, 10 recém-nascidos (47,6%) continuaram a desenvolver-se normalmente entre os 1 e 5 anos de idade, 2 (9,5%) apresentaram surdez unilateral severa, 1 (4,7%) surdez severa e microcefalia e 5 (23,8%) trataram-se de interrupções médicas da gravidez (IMG) por alterações cerebrais. Comparando com 24 fetos não tratados verificou-se que 10 recém-nascidos (41,7%) continuaram a desenvolver-se normalmente entre os 6 meses e os 4 anos, em 12 (50%) casos foi realizada IMG por alterações cerebrais moderadas e severas, 1 (4%) apresentava infeção congénita severa (Doença de Inclusão Citomegálica definida pela associação de restrição de crescimento, microcefalia, icterícia, hepatoesplenomegália e trombocitopenia) (*tabela 1*).



Desfecho	Grupo tratado (n=21)	Grupo não tratado (n=24)
Desenvolvimento normal	10	10
IMG	5	12
Surdez unilateral severa	2	-
Surdez severa e microcefalia	1	-
Doença de Inclusão Citomegálica	-	1

Tabela 1 - Desfechos grupo tratado vs. não tratado. (Fonte: Adaptado de Jacquemard F, Yamamoto M, J-M Costa J, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. BJOG 2007; 114: 1113-1121)

No seguimento deste estudo foi realizado outro intitulado “*In Utero Treatment of Cytomegalovirus Congenital Infection with Valacyclovir (CYMEVAL)*”<sup>43</sup> do qual se conhecem atualmente resultados preliminares apresentados no *abstract* publicado na Revista *Clinical Virology*. Neste estudo foram administradas 2g de valaciclovir 4 vezes por dia (como no estudo de Jacquemard<sup>42</sup>) a todas as mulheres até ao parto. Todos os fetos tinham infeção documentada. O estudo foi realizado em duas fases tendo sido estabelecido que mais de 70% dos recém-nascidos teriam de ser assintomáticos no nascimento em ambas as fases para se demonstrar um efeito do valaciclovir. O que se verificou foi que numa primeira fase 72% dos recém-nascidos eram assintomáticos (8/11) e numa segunda 79,5% eram assintomáticos (34/43) (7/43 eram sintomáticos e 2/43 abortaram). Apenas se verificaram efeitos secundários ligeiros (cefaleias) e não se registraram casos de toxicidade renal nem hepática.

Em 2014, num ensaio clínico realizado em grávidas VIH positivas no Quénia, Roxby et al<sup>44</sup> avaliaram o efeito de valaciclovir numa dose de 500mg duas vezes por dia. Concluíram que este teria um efeito modesto na eliminação de CMV das secreções cervicais maternas no fim da gravidez (altura em que são mais abundantes), mas não teve efeitos nos níveis de ADN CMV no leite materno nem na aquisição infantil de CMV ou na virémia. Das crianças avaliadas no braço placebo o dobro teriam CMV detetável (6.9%, 4/58) quando comparadas com o braço do valaciclovir (3.3%, 2/61), mas isto não foi estatisticamente significativo. Além disto não foram obtidas amostra de sangue das crianças pelo que o número de infetados pode ter sido subestimado.

## Outros fármacos

Os fármacos antivirais usados no tratamento da infeção por CMV em imunocomprometidos são inibidores da polimerase – ganciclovir (GCV), cidofovir e foscarnet – e inibidores da tradução – fomivirsen<sup>50</sup>.

Tendo em conta a toxicidade materna e os potenciais efeitos fetais e neonatais verificados em modelos animais, ainda não se realizou nenhum ensaio clínico em que fosse avaliada a sua eficácia no tratamento da infeção CMV *in útero*<sup>45,46,50,51</sup>.

## Ganciclovir

Apesar das doses normalmente usadas nos testes em animais serem superiores às usadas em humanos, as grávidas foram sempre excluídas dos estudos. Alguns casos clínicos isolados foram reportados e demonstraram que, para períodos limitados de utilização na gravidez, o GCV pode ser seguro para o feto. Este fármaco foi classificado pela FDA como classe C tendo por base estudos em modelos animais. Em ratinhos verificou-se mais morte fetal, diminuição do tamanho e peso dos fetos, bem como redução da ossificação de ossos longos. Em coelhos, verificou-se RCF, aumento das mortes fetais e teratogenicidade incluindo aplasia renal e pancreática, fenda do palato, anoftalmia e microftalmia.

Pulyianda *et al*<sup>45</sup> reportaram um caso de infeção intrauterina por CMV numa doente que recebeu um transplante renal. Nesta doente a utilização de GCV após o primeiro trimestre, às 22 semanas de gestação, resultou na eliminação do CMV do LA, o recém-nascido nasceu sem evidência de infeção por CMV e não se verificou qualquer tipo de teratogenicidade.

Bergin *et al*<sup>46</sup>, em 2014, reportaram também um caso de utilização de GCV numa grávida VIH positiva e sintomática. O fármaco foi administrado depois do primeiro trimestre, quando a toxicidade farmacológica é superior (a data do início da terapêutica não foi discriminada no artigo). Durante 7 dias realizou terapêutica EV com 5mg/kg de GCV duas vezes por dia e depois continuou com valganciclovir (val-GCV), 900mg 2 vezes por dia, até ao parto. Quatro semanas após início da terapêutica o ADN do CMV materno era indetetável. O recém-nascido era leve para a idade gestacional mas não apresentava outra sintomatologia nem evidência laboratorial da infeção.

O val-GCV, um pró-fármaco do GCV, tem uma maior biodisponibilidade e poderá também ser ponderado como uma opção a estudar na gravidez, sendo já utilizado nos recetores de transplantes<sup>45</sup>.

## *No recém-nascido*

No recém-nascido infetado é necessário ter em conta que as sequelas podem ser imediatas ou tardias. Assim, justifica-se a utilização de antivirais após o nascimento apesar de nenhum estar aprovado para utilização em crianças. Atualmente, na população infantil, apesar da informação sobre a farmacocinética e farmacodinâmica destes fármacos ser ainda limitada, os melhor estudados são o GCV e val-GCV. Mareri *et al*<sup>14</sup> concluíram que o volume de distribuição, a *clearance* e a semivida do GCV, normalizados para o peso, são semelhantes aos dos adultos. O efeito secundário mais comum para o GCV (25-60%) e val-GCV (20%) é a neutropenia, para o cidofovir é a nefrotoxicidade e para o foscarnet são a nefrotoxicidade e os desequilíbrios eletrolíticos. O fármaco que demonstrou melhor perfil foi o val-GCV pois pode ser administrado em períodos mais prolongados com poucos efeitos secundários nas crianças imunocompetentes de termo<sup>14</sup>. Tanto o GCV como o val-GCV demonstraram maiores benefícios quando usados no primeiro mês de vida<sup>24</sup>. A monitorização dos efeitos secundários durante a

administração dos fármacos deve ser realizada com hemograma e contagem de plaquetas pelo menos semanal durante a administração do GCV e mensal durante a administração de val-GCV. Também a função renal e hepáticas devem ser monitorizadas.

Kimberlin *et al*<sup>52</sup>, num estudo randomizado e controlado, avaliaram a utilização de val-GCV em crianças com infeção congénita sintomática. Concluíram que 6 meses de terapêutica oral com val-GCV foi eficaz nas consequências auditivas e neurológicas a longo prazo sem ter associado um risco excessivo de neutropenia nem a necessidade de manter um acesso venoso por períodos longos.

O tratamento não está recomendado nos recém-nascidos assintomáticos com rastreio auditivo normal<sup>24</sup>.

## **Conclusões**

A infeção por CMV é a infeção congénita mais frequente a nível mundial. Em Portugal a seroprevalência estimada em 2001-2002 entre as mulheres em idade reprodutiva foi de 75,5% e 81,5% para as faixas etárias entre os 20-29 e os 30-44 anos, respetivamente. Em 2009 estimou-se a nível nacional uma prevalência de 1,05% de infeção congénita.

A maioria das infeções por CMV são assintomáticas e, durante a gravidez, pode ocorrer infeção materna primária, reativação do vírus ou infeção por uma estirpe diferente. Quanto mais tardia a infeção materna maior é a taxa de transmissão ao feto. Contudo, quanto mais precoce a infeção maior é a probabilidade de sequelas graves para o feto, nomeadamente surdez neurossensorial e alterações do neurodesenvolvimento.

Para o diagnóstico de infeção materna primária é necessária a deteção de anticorpos IgM anti-CMV específicos e anticorpos IgG anti-CMV de avidez fraca e, no caso de reinfeção ou reativação, de um aumento de pelo menos 4 vezes no título de IgG. No feto o estudo é feito por métodos invasivos (amniocentese para PCR do LA – *gold standard*) ou não invasivos (ecografia e RMN). Quando diagnosticada a infeção fetal o seguimento deve ser realizado com ecografias seriadas com intervalos entre 2 e 4 semanas até ao parto.

O rastreio sistemático da infeção na grávida não está preconizado tendo em conta a dificuldade na sua identificação e ausência de tratamento ou profilaxia da transmissão materno-fetal. No entanto, sugerem-se algumas medidas simples a todas as mulheres para reduzir o risco de infeção.

Atualmente não existem fármacos aprovados para utilização durante a gravidez para o tratamento ou profilaxia da infeção fetal. Os fármacos antivirais licenciados para o tratamento da infeção por CMV em imunocomprometidos, nomeadamente o GCV, apresentam toxicidade materna e potencial teratogénico de acordo com modelos animais. A investigação com a imunoglobulina hiperimune anti-CMV, valaciclovir e ganciclovir parece promissora mas baseia-se em estudos pequenos e muito diversos ou em casos clínicos isolados. Para conclusões mais significativas relativamente à eficácia e segurança destes fármacos serão necessários ensaios clínicos randomizados com uma amostra superior e com critérios bem definidos em relação à dose, modo, duração e início de administração dos fármacos para tratamento ou profilaxia da transmissão materno-fetal da infeção.

No recém-nascido os fármacos melhor estudados são o GCV e val-GCV sendo que o segundo demonstrou um melhor perfil para administração mais prolongada e com poucos efeitos secundários em recém-nascidos imunocompetentes de termo.

## **Bibliografia**

1. Manicklal S, Emery V, Lazzarotto T, et al. The "Silent" Global Burden of Congenital Cytomegalovirus. *Clinical Microbiology Review* 2013; 26: 86-102.
2. Cannon M, Schmid D, & Hyde T. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Reviews in Medical Virology* 2010; 20: 202-213.
3. Ministério da Saúde. Direcção-Geral da Saúde (Portugal). Lisboa. (2004). Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-efectividade: 2º inquérito serológico nacional: Portugal Continental 2001-2002.
4. Lopo S, Vinagre E, Palminha P, et al. Seroprevalence to cytomegalovirus in the Portuguese population, 2002-2003. *Euro Surveillance* 2011, 16(25):pii=19896, Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19896>.
5. Hyde T, Schmid D, & Cannon M. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Reviews in Medical Virology* 2010; 20: 311-326.
6. Paixão P, Almeida S, Gouveia P, et al. Prevalence of human cytomegalovirus congenital infection in Portuguese newborns. *Eurosurveillance* 2009; 14.
7. PORDATA. Obtido de <http://www.pordata.pt/ebooks/PT2014v201405161300/index.html#p=48>. Acedido a 15 de Dezembro de 2015.
8. Ross S, Suresh B, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: Outcome and Diagnosis. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2014; 16: 44-49.
9. Zuylen W, Hamilton S, Naing Z, et al. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical presentation, epidemiology, diagnosis and prevention. *Obstetric Medicine* 2014; 1-7.
10. Bhide A, & Papageorgiou A. Managing primary CMV infection in pregnancy. *BJOG* 2008; 115: 805-807.
11. Adler S P, & Nigro G. Prevention of Maternal-Fetal Transmission of Cytomegalovirus. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 57: s189-s192.
12. Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives 2012; 16: 919-935.
13. Johnson J, & Anderson B. Screening, Prevention, and Treatment of Congenital Cytomegalovirus. *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America* 2014; 41: 593-599.
14. Mareri A, Lasorella S, Iapadre G, et al. Antiviral Therapy For Congenital Cytomegalovirus Infection: Pharmacokinetics, Efficacy And Side Effects. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2015.
15. Jückstock J, Rothenburger M, Friese K, et al. Passive Immunization against Congenital Cytomegalovirus Infection: Current State of Knowledge. *Pharmacology* 2015; 209-217.
16. Revello M, & Gerna G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant. *Clinical Microbiology Reviews* 2002; 15: 680-715.
17. Griffiths P, & Lumley S. Cytomegalovirus. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2014; 27: 554-559.
18. Naing Z, Scott J, Shand A, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2015; 1-10.
19. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin - Cytomegalovirus, Parvovirus B19, Varicella Zoster, and Toxoplasmosis in Pregnancy. 2015. Number 151.

20. Nigro G, Anceschi M, & Cosmi E. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003; 110: 572-577.
21. Revello MG, Fabbrib E, Furione M, et al. Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: A 20-year experience. *Journal of Clinical Virology* 2011; 50: 303–307.
22. Cahill AG, Odibo AO, Stamilio DM, et al. Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: where do we stand? A decision-analytic and economic analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecol.* 2009; 201:466.e1-7.
23. Boppana SB, Ross SA, & Fowler KB. Congenital Cytomegalovirus Infection: Clinical Outcome. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 57:S178–81.
24. Harrison G. Current Controversies in Diagnosis, Management, and Prevention of Congenital Cytomegalovirus: Updates for the Pediatric Practitioner. *Pediatric Annals* 2015; 44: e115-e125.
25. Picone O, Teissier N, Cordier A et al. Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection. *Prenatal Diagnosis* 2014; 34: 1-7.
26. Yinon Y, Farine D, & Yudin M. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2010; 240: 248-254.
27. Cahill AG, Odibo AO, Stamilio DM, et al. Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: where do we stand? A decision-analytic and economic analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecol.* 2009; 201:466.e1-7.
28. Evans C, Brooks A, Anumbac D, & Razaa M. Dilemmas regarding the use of CMV-specific immunoglobulin in pregnancy. *Journal of Clinical Virology* 2013; 57: 95-97.
29. Direção Geral de Saúde. Citomegalovírus. Em: *Adolescentes, Saúde Reprodutiva - Doenças Infecciosas e Gravidez*. 11ª ed. Lisboa (Portugal): DGS. 2000; 18-21.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Cytomegalovirus and congenital infection—prevention. Disponível em: <http://www.cdc.gov/cmvp/prevention.html>. Acedido a 12 de Outubro de 2015.
31. Hamilton S, Zuylen W, Shand A, et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Reviews in Medical Virology* 2014; 24: 420-433.
32. Bale J. Chapter 15 - Congenital cytomegalovirus infection. Em: *Handbook of Clinical Neurology*. 3ª ed. A. Tselis, & J. Booss, 2014; Vol. 123: 319-326. Elsevier B.V.
33. Lazzarotto T, Gabrielli L, Guerra B, et al. Diagnosis and prognosis of congenital CMV infection: A case report and review of the literature. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 2014; 74: 34-40.
34. Adler SP. Screening for Cytomegalovirus during Pregnancy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2011; Vol. 2011. Article ID 942937.
35. Benoist G, Salomon L, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG* 2008;115:823–829.
36. Tavares M, Domingues A, Tavares M, et al. Citomegalovírus - Existe Lugar para o Rastreo Durante a Gravidez? *Acta Médica Portuguesa* 2011; 24: 1003-1008.
37. Nigro G, Mazzocco M, Mattia E, et al. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2011; 24: 983-989.
38. Benoist G, Leruez-Ville M, Magny J, et al. Management of Pregnancies with Confirmed Cytomegalovirus Fetal Infection. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2013; 33: 203-214.

39. Nigro G, Adler S, La Torre R, et al. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353: 1350-1362.
40. Buxmann H, Stackelberg O, Schlößer R, et al. Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis. *Journal of Perinatal Medicine* 2012; 40: 439-446.
41. Revello M, Lazzarotto T, Guerra B, et al. A Randomized Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus. *The New England Journal of Medicine* 2014; 370: 1316-1326.
42. Jacquemard F, Yamamoto M, J-M Costa J, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007; 114: 1113-1121.
43. Leruez-Ville M, Ghout I, Magny J, et al. Presentation at ESCV 2015: Oral 13 - In UTERO treatment of cytomegalovirus congenital infection with valacyclovir (CYMEVAL II) NCT01651585. *Journal of Clinical Virology* 2015; 70: S6.
44. Roxby A, Atkinson C, Ásbjörnsdóttir K, et al. Maternal Valacyclovir and Infant Cytomegalovirus Acquisition: A Randomized Controlled Trial among HIV-Infected Women. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e87855.
45. Puliyaanda D, Silverman N, Lehman D, et al. Successful use of oral ganciclovir for the treatment of intrauterine cytomegalovirus infection in a renal allograft recipient. *Transplant Infectious Disease* 2005; 7: 71-74.
46. Bergin S, Ferguson W, Corcoran S, et al. Symptomatic primary Cytomegalovirus infection in a HIV-positive pregnant woman. *International Journal of STD & AIDS* 2015; 25: 1041-1043.
47. Maidji E, Nigro G, Tabata T, et al. Antibody Treatment Promotes Compensation for Human Cytomegalovirus-Induced Pathogenesis and a Hypoxia-Like Condition in Placentas with Congenital Infection. *The American Journal of Pathology* 2010; 177: 1298-1310.
48. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, et al. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clinical Microbiology and Infection* 2011; 17: 1285–1293.
49. Nigro G, Adler S, Capretti I, et al. Primary maternal cytomegalovirus infections during pregnancy: association of CMV hyperimmune globulin with gestational age at birth and birth weight. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2014; 28: 168-171.
50. Malm G, & Engman M. Congenital cytomegalovirus infections. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2007; 12: 154-159.
51. Adler SP, Nigro G, Pereira L. Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infections. *Seminars in Perinatology* 2007; 31: 10-18.
52. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *The New England Journal of Medicine* 2015; 372: 933-943.